

NEW ASYMMETRIC CATALYST

Patent Number: JP2002069076

Publication date: 2002-03-08

Inventor(s): SHIBAZAKI MASAKATSU; OSHIMA TAKASHI; MATSUNAGA SHIGEKI

Applicant(s): SHIBAZAKI MASAKATSU

Requested Patent: JP2002069076

Application Number: JP20000262411 20000831

Priority Number (s):

IPC Classification: C07F5/00; B01J31/22; C07B53/00; C07C43/178; C07C67/333; C07C69/716; C07C69/757; C07D317/60; C07D317/72

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a stably storable and reusable new La-bonded BINOL complex for asymmetric Michael reaction.

SOLUTION: There is provided a compound expressed by general formula 1 and a catalyst composition containing the compound. More particularly, it provides the catalyst composition catalyzing asymmetric Michael reaction comprising the addition reaction of a β -dicarbonyl compound and a cyclic or acyclic enone and a method for producing the addition product of the β -dicarbonyl compound and the cyclic or acyclic enone by reacting in the presence of the catalyst composition.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-69076

(P2002-69076A)

(43)公開日 平成14年3月8日 (2002.3.8)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード ⁸ (参考)
C 07 F 5/00		C 07 F 5/00	D 4 C 022
B 01 J 31/22		B 01 J 31/22	Z 4 G 069
C 07 B 53/00		C 07 B 53/00	B 4 H 006
C 07 C 43/178	67/333	C 07 C 43/178	D 4 H 039
		67/333	4 H 048

審査請求 未請求 請求項の数 8 OL (全 11 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2000-262411(P2000-262411)	(71)出願人	500408463 柴▲崎▼ 正勝 東京都三鷹市下連雀2-11-2
(22)出願日	平成12年8月31日 (2000.8.31)	(72)発明者	柴▲崎▼ 正勝 東京都三鷹市下連雀2-11-2
特許法第30条第1項適用申請有り 平成12年3月5日 日本薬学会第120年会組織委員会発行の「日本薬学会第 120年会要旨集」に発表		(72)発明者	大鳴 孝志 東京都文京区本駒込5-45-8
		(72)発明者	松永 茂樹 東京都北区東田端1-6-13
		(74)代理人	100089705 弁理士 村本 一夫 (外5名)

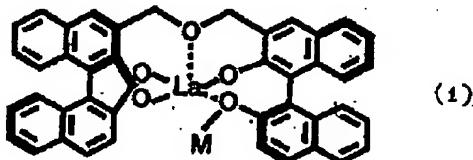
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規な不斉触媒

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 不斉マイケル反応用の新規の安定な保存可能で再利用可能なL-a-連結BINOL錯体を提供する。

【解決手段】 一般式1の化合物およびこの化合物を含む触媒組成物。またこの触媒組成物が不斉マイケル反応を触媒するものであり、不斉マイケル反応が β -ジカルボニル化合物と環状又は非環状エノンとの付加反応である触媒組成物、およびこの触媒組成物の存在下で反応させる β -ジカルボニル化合物と環状又は非環状エノンとの付加物の製造方法。



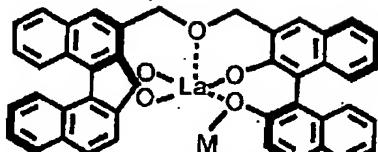
(1)

[Mは水素又は一価の金属である]

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式

【化1】

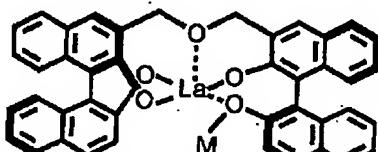


【式中、Mは水素又は一価の金属である】で表される化合物。

【請求項2】 前記Mが水素である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 下記式

【化2】



【式中、Mは水素又は一価の金属である】で表される化合物を含む触媒組成物。

【請求項4】 前記Mが水素である請求項1記載触媒組成物。

【請求項5】 前記触媒組成物が、不齊マイケル反応を触媒するものである請求項3又は請求項4記載の触媒組成物。

【請求項6】 前記不齊マイケル反応が β -ジカルボニル化合物と環状又は非環状エノンとの反応である請求項5記載の触媒組成物。

【請求項7】 β -ジカルボニル化合物と環状又は非環状エノンとを請求項4又は5に記載の触媒組成物の存在下で反応させることから成る β -ジカルボニル化合物と環状又は非環状エノンとの付加物の製造方法。

【請求項8】 触媒組成物が、請求項5記載の触媒組成物である請求項7記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は不齊マイケル反応用の触媒組成物に関する。更に詳細には、本発明は安定で保存可能な金属結合BINOL錯体からなる不齊マイケル反応用の触媒組成物及びその触媒組成物を使用することを特徴とする β -ジカルボニル化合物と環状又は非環状エノンとの付加物の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】これまで、不齊マイケル反応用触媒は多数報告されているが、不齊触媒の回収及び再使用を促進することは未解決の問題として残されている。この問題に対して、可溶性、非可溶性のポリマー支持不齊触媒が開発されてきた¹。これらポリマー支持不齊触媒は、ごく限られた例外を除いて、非ポリマー支持触媒に比べて、

鏡像異性選択性又は効率が低くかった^{2,3}。一方、再使用するための回収が困難なので、再使用可能な非ポリマー支持均質不齊触媒は極僅かであった⁴。さらに、再使用可能な不齊ルイス酸触媒^{2b-4,4}はほとんど無かつた⁵。これは触媒としては有用であるにもかかわらず、水分に対する反応性が高いためである。したがって、この技術分野において、回収及び再使用ができる高度に安定な不齊ルイス酸触媒の開発は益々重要な目標となっている。

【0003】近年、発明者等は、反応条件下で求核試薬との配位子交換に対してGa-Li-錯体を効率的に安定化する酸素含有連結BINOL⁵を報告した⁶。しかしながら、それ自体の触媒安定性の点では、A1及びGa錯体のようなXIII族金属錯体では不十分であった。発明者等は、希土類金属が連結BINOL錯体のルイス酸中心金属として有用であろうと期待した。これは、水分に対するその安定性だけではなく、そのイオン半径がより長いことからGa-Li-連結BINOL錯体とは対照的にリンカ一内の酸素が希土類金属に配位するため、より安定な錯体につながるはずである⁷。

【0004】

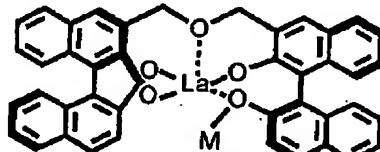
【発明が解決しようとする課題】マイケル反応を高収率かつ高不齊率で触媒でき、しかも回収及び再使用ができる高度に安定で長期間保存可能な不齊マイケル反応用触媒の開発が強く望まれている。

【0005】

【課題を解決するための手段】発明者等は、下記の式

【0006】

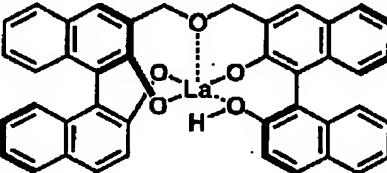
【化3】



【0007】【式中、Mは水素又は一価の金属である】で表される化合物、を含む不齊マイケル反応用触媒組成物を開発した。特に、好ましくは、下記の式

【0008】

【化4】



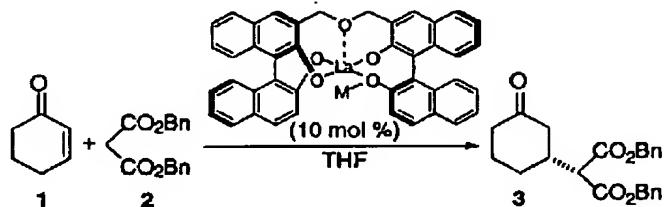
【0009】で表されるLa-連結BINOL錯体（錯体4）が実際に不齊マイケル反応用の高度に安定な保存可能で再使用可能な均質触媒であることを見だし、実験により確認した。この反応は、その高いエナンチオ選択性及びその生成物の合成上の有用性⁸のためだけでは

なく、触媒の取り扱いが容易である点ですぐれている。
【0010】近年、キラル金属によって促進される触媒的不斉マイケル反応がエナンチオ選択性炭素-炭素結合形成のための効率的な方法として認識されている。効率的な触媒的不斉マイケル反応が本発明者等^{8b, 9}及び他の人々¹⁰⁻¹²によって達成されているが、未だに触媒的一般性及び安定性の点での改善に対する多大な要求があり、例えば、ALB^{8b}は環状エノンに対してのみ適用可能であり、かつ水分感受性もある。

【0011】効率的な連続BINOL錯体を調製する試みにおいて、希土類元素であるランタンをルイス酸中心金属として選択した。2-シクロヘキセン-1-オン(1)とマロン酸ジベンジル(2)との不斉マイケル反応を、一金属(Laのみ)及びヘテロ二金属(La-Li, La-Na, La-K)錯体を用いて調べた。下記の反応式を参照のこと。

【0012】

【化5】



【0013】これらの結果は表1にまとめている。

【0014】

【表1】

表1. : (R, R) - La - M - 連続BINOL錯体によって促進される接触
不斉マイケル反応

エントリー	M	温度(℃)	時間(時)	収率(%) ^a	e e(%) ^b
1	Li	0	24	21	35
2	Na	0	24	41	43 ^c
3	K	-20	24	16	54 ^c
4	H (4)	0	45	53	85

^a単離収率。^bHPLC分析によって決定。^c鏡像エナンチオマーが形成された。

【0015】最良の結果はアルカリ金属非含有La-連続BINOL錯体(錯体4)を用いて得られたが、この錯体ではランタン金属がルイス酸として作用し、かつランタンナフトキシド部分がブレンステッド塩基として作用して反応を促進するはずである。反応条件を最適化した後、我々は、最終的に、DMEを溶媒として用いるこ

とで室温でさえ化合物3を94%の収率及び>99%の不斉収率(e e)で得られることを見出した(表2、0週)。

【0016】

【表2】

表2. 貯蔵(R, R) - La - 連続BINOL錯体4によって促進される接触

不斉マイケル反応

(R, R) - La - 連続BINOL錯体4

(10モル%)

化合物1 + 化合物2 → 生成物3

DME, r t, 72時間

貯蔵時間(週) ^a	0	1	2	3	4
収率(%) ^b	94	93	94	94	95
e e(%) ^c	>99	>99	>99	>99	>99

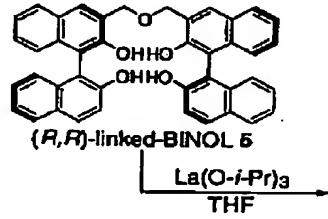
^a (R, R) - La 連続BINOL錯体4は空気の下で保存した。

^b 単離収量。^c HPLC解析によって決定。

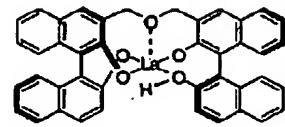
【0017】表2から明らかなように、この新規La-連続BINOL錯体(錯体4)は空気の下においても非

常に安定であり、かつ長期間にわたって保存可能であった。この錯体4はLa(O-i-Pr)₃¹³及び1.0

当量の連結BINOLから容易に調製され、これらをTHF中で混合した後、減圧下で溶媒を除去することで錯体4が淡黄色粉末として得られる。



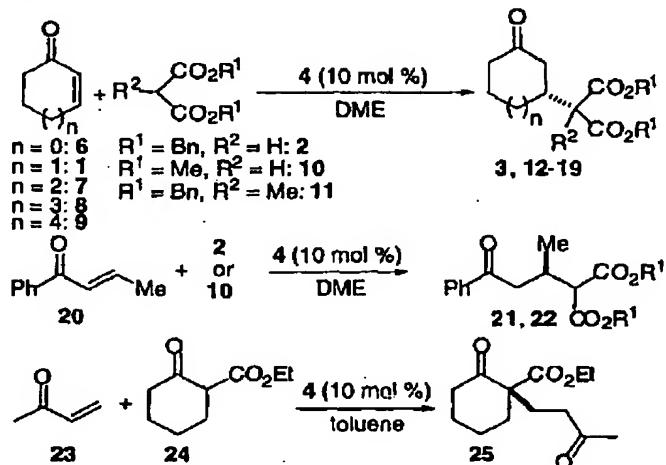
【0018】
【化6】



【0019】この空気安定性錯体4は、いかなる気遣いもなしに、周囲温度で少なくとも4週間保存可能である。表2に示されるように、貯蔵触媒を用いて、化学的収率及び不斉収率(e.e.)の両者の点で触媒活性の変化は観察されなかった。4週間の保存の後、3が95%の収率及び>99%の不斉収率(e.e.)で得られた。錯体4の構造は未だ完全に解明されてはいないが、Ga-Li-連結BINOLに対する従来の構造研究に基づき、錯体4がモノマーであると考えている¹⁴。

【0020】新規の安定で保存可能な触媒の開発に成功していることから、異なる基質の範囲及び限界を調べた。表3に示されるように、錯体4は様々な環状エノン($n=0-4$)と様々なマロネートとのマイケル反応を促進し、良好から優れたe.e.でマイケル付加物¹⁵を生じた。

【0021】
【化7】



【0022】

【表3】

表3. : (R, R)-La-連結BINOL 4によって促進される接触

不齊マイケル反応

実験番号	エノン	β-ジカルボニル化合物	温度(°C)	時間(時)	生成物	収率 ^a (%)	ee ^b (%)
1	6	2	4	85	12	85	>99
2	6	10	4	85	13	96	>99
3	1	2	rt	72	3	94	>99
4	1	2	4	85	3	98	>99
5	1	10	rt	72	14	95	>99
6 ^c	1	11	rt	84	15	84	98
7	7	2	4	85	16	96	>99
8	7	10	4	85	17	97	>99
9 ^c	8	10	rt	96	18	82	99
10	9	2	4	120	19	61	82
11	20	2	-40	56	21	97	78
12	20	10	-40	56	22	95	74
13 ^d	23	24	-30	36	25	97	75

^a単離収量。^bHPLC分析によって決定。^c反応はDMF/THF(9:1)中で行った。^d24を滴下により24時間にわたって添加した。

【0023】錯体4は20のような非環式エノンと2(97%、78%ee)及び10(95%、74%ee)とのマイケル反応に対しても有効であった¹⁵。加えて、23と24とのマイケル反応により25が97%の収率及び75%のeeで得られ、ここでは、新たに形成されたキラル中心はマイケル供与体部分によって誘導された。我々の知る限りでは、8及び9員環エノンとマロネートとの効率的な触媒的マイケル反応は今日まで報告されておらず、これが、触媒がこのような広範な一般性を示す最初のマイケル反応の例である。

【0024】最後に、錯体4と生成物3との溶解度の大きな差に基づいて錯体4を回収し、再使用できることを

表4. 触媒再利用を伴う触媒的不齊マイケル反応

サイクル	1	2	3	4
収率(%) a	82	94	68	50
ee(%) b	>99	>99	99	98

^a単離収率。^bHPLC分析によって決定。

【0026】これまで報告されているあらゆる触媒と比較してより広範な一般性を有する、不齊マイケル反応用の安定で保存可能かつ再使用可能なLa-連結BINOL錯体(>99%ee以下)の開発に成功した。4週間の貯蔵の後でさえ、この粉末化錯体4は触媒的不齊マイケル反応において非常に有効であった。さらに、錯体4の回収及び再利用が達成されており、回収された錯体4は4回のサイクルの後でさえ依然として所望の生成物を非常に高いeeで生産できることが確認された。

【0027】

【実施例】以下に、実施例により本発明を更に詳しく説明する。

[実験方法及び実験条件]

一般的実験：赤外線(IR)スペクトルはJASCO FT/IR 410フーリエ変換赤外線分光光度計で記録した。NMRスペクトルは、JEOL JNM-LA500分光計を、¹H NMR

確認した。この方法を実施して成功したものが表4に示されている。反応が完了した後、0°Cでペンタンを添加することにより錯体4が沈殿した。生成物3及び痕跡量の錯体4を含む上清をカニューレにより単純に分離した。残留する沈殿を減圧下で乾燥させ、粉末化錯体4を再度得た¹⁶。回収した錯体4を数回再使用した。活性の僅かな損失が観察されるものの、回収した錯体4はマイケル反応を促進し、4回の使用の後であっても非常に高い不齊収率(ee)で所望の生成物3をもたらす。

【0025】

【表4】

Rについては500MHzで、¹³C NMRについては125.65MHzで作動させて記録した。¹H NMRについては、CDCl₃中での化学シフトをTMS(=0)の低磁場側に記録するか、又はCHCl₃₃(7.26ppm)に対するスケールで記録した。¹³C NMRについては、化学シフトを内部基準としてのCHCl₃(¹³C NMRについては77.00ppm)に対するスケールで記録した。旋光度はJASCO P-1010旋光計で測定した。E I質量スペクトルはJEOLJMS-DX303又はJMS-BU20 GCmateで測定した。カラムクロマトグラフィーはシリカゲルMerck 60(230-400メッシュASTM)で行った。鏡像異性体過剰(不齊収率: ee)はHPLC分析によって決定した。HPLCは以下のものからなるJASCO HPLCシステムで行った:ポンプ、880-PU又はPU-980;検出器、875-UV又はUV-970、254nmで測定;カラム、DAICEL CHIRAL

PAK AS、AD、DAICELCHIRALCEL OD 又は OJ；移動相、ヘキサン-2-ブロバノール；流速、0.30-1.0 mL/分。反応は、他に述べられない限り、乾燥溶媒中、アルゴン雰囲気下で行った。テトラヒドロフラン(THF)及びジメトキシエタン(DME)はナトリウムベンゾフェノンケチルから蒸留した。トルエン及びペンタンはナトリウムから蒸留した。La(O-i-Pr)₃はKojundo Chemical Laboratory Co., LTD., 5-1-28, Chiyoda, Sakado-shi, Saitama 350-0214, Japan(ファックス、++(81)-492-84-1351)から購入した。他の試薬は通常の方法によって精製した。

[実施例1] (R, R)-La-連結BINOL錯体の調製

-78°Cの、THF(10mL)中の(R, R)-連結BINOL 5(1.01g、7.4w/w%の溶媒(ジエチルエーテル及びヘキサン)を含む、1.5ミリモル)の攪拌溶液に、La(O-i-Pr)₃(7.5mL、1.5ミリモル、THF中0.2M、La(O-i-Pr)₃の粉末及び乾燥THFから新たに調製)の溶液を添加した。この溶液を室温で5時間攪拌した後、溶媒を減圧下で蒸発させた。生じた残滓を減圧下(約4mmHg)で2時間乾燥させ、淡黄色粉末化(R, R)-La-連結BINOL錯体4を得た(1.13g、1.5ミリモル)。この粉末化触媒は、室温、空気の下で、少なくとも4週間保存することができた。

[実施例2] 不斉マイケル反応

((R, R)-La-連結BINOL錯体によって促進される接触不斉マイケル反応の一般手順)-78°Cの、試験管内の(R, R)-La-連結BINOL錯体(45.1mg、0.06ミリモル)[上記手順によって調製]にDME(1.5mL)を添加し、その混合物を同じ温度で5分間攪拌した。その後、2-シクロヘキセン-1-オン(1)(58μL、0.60ミリモル)、マロン酸ジベンジル(2)(150μL、0.60ミリモル)を添加した。この混合物を-78°Cで5分間攪拌した後、ドライアイス・アセトン浴を取り除き、その反応混合物を4°Cで攪拌した。85時間後、その混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NH₄C1、食塩水で洗浄した後、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、その残滓をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/アセトン10/1)で精製して3(223.8mg、0.588ミリモル、収率98%)を>99%eeで得た。

【0028】(マイケル生成物3、12-19、21、22及び25の合成)マイケル生成物3、12、13、16、17及び19は一般手順に従って合成した。マイケル反応は、化合物14、15及び18については室温で、21及び22については-40°Cで、並びに25については-30°Cで行った。15及び18にはDME/THF=9/1共溶媒系を用いた。25の合成において

は24を24時間にわたって滴下により添加した。3、12-17及び25の絶対配置の決定については参考文献9及びそこに引用される参考文献を参照のこと。18、19、21及び22の絶対配置は前の結果に基づいて決定した。

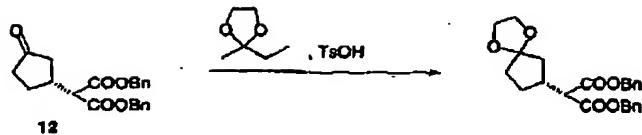
[実施例2-1] (R)-3-[ビス(ベンジルオキシカルボニル)メチル]シクロヘキサン(3):mp 43°C; IR(KBr) ν 1740, 1261 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.46(ddd, J=3.0, 11.5, 11.5, 11.5 Hz, 1H)、1.62(ddd, J=2.2, 4.4, 1.2, 3.12, 3.12, 3 Hz, 1H)、1.84-2.08(m, 2H)、2.12-2.64(m, 5H)、3.41(d, J=7.6 Hz, 1H)、5.14(s, 2H)、5.16(s, 2H)、7.25-7.36(m, 10H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 24.4, 28.6, 38.0, 40.9, 45.0, 56.6, 67.2, 128.2, 128.4, 128.5, 135.0, 167.4, 167.5, 209.3; MS m/z 289[M⁺-Bn]; [α]_D²⁴ +1.25(c 2.21 CHCl₃(>99%ee)); HPLC(DAICEL CHIRALPAK AS、2-ブロバノール/ヘキサン 10/90、流速0.9mL/分、210nmで検出) t_R 37分(主)及び50分(副); C₂₃H₂₄O₅の分析算出値: C、72.61; H、6.36 実測値: C、72.40; H、6.13。

[実施例2-2] (R)-3-[ビス(ベンジルオキシカルボニル)メチル]シクロヘキサン(12):無色の油; IR(純品) ν 1740, 1211 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.51-1.72(m, 1H)、1.99(dd, J=11.2, 18.5 Hz, 1H)、2.06-2.38(m, 3H)、2.45(dd, J=7.9, 18.5 Hz, 1H)、2.78-2.97(m, 1H)、3.45(d, J=9.6 Hz, 1H)、5.14(s, 2H)、5.16(s, 2H)、7.25-7.37(m, 10H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 27.4, 36.3, 38.1, 42.7, 56.4, 67.3, 67.3, 128.2, 128.5, 128.6, 135.0, 135.1, 167.7, 167.8, 216.9; MS m/z 275[M⁺-Bn]; [α]_D²⁴+37.8(c 1.33 CHCl₃(>99%ee)); HRMS [M⁺-Bn] C₁₅H₁₅O₅の算出値: 275.0919; 実測値: 275.0931。

【0029】12の光学純度は、以下に示すようにエチレンケタール誘導体に変換した後、キラルHPLC分析(DAICEL CHIRALCEL OD、2-ブロバノール/ヘキサン3/97、流速0.43mL/分、210nmで測定、t_R 55分(主)及び58分(副))で決定し

た。

【0030】



【0031】[実施例2-3] (R)-3-[ビス(メトキシカルボニル)メチル]シクロヘキサノン(13):無色の油; IR(純品) ν 2957, 1735 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl₃) δ 1.60-1.68(m, 1H)、1.99(ddd, J=1.4, 1.1, 18.7 Hz, 1H)、2.14-2.26(m, 2H)、2.29-2.36(m, 1H)、2.41(dd, J=2.6, 18.7 Hz, 1H)、2.80-2.89(m, 1H)、3.36(d, J=9.5 Hz, 1H)、3.73(s, 3H)、3.75(s, 3H); ^{13}C NMR(CDCl₃) δ 27.5, 36.4, 38.2, 42.8, 52.6, 56.5.

【化8】

1, 168.4, 168.5, 216.8; $[\alpha]_D^{23.6} +98.8$ (c 0.54 CHCl₃ (>99%ee)).

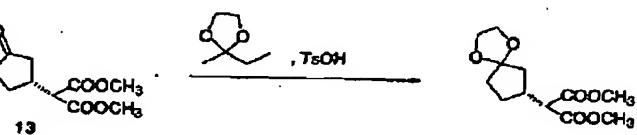
【0032】13の光学純度は、以下に示すようにエチレンケタール誘導体に変換した後、キラルHPLC分析(DAICEL CHIRALCEL OD、2-プロパノール/ヘキサン3/97、流速0.50 mL/分、210 nmで検出、 t_R 25分(主)及び28分(副)によって決定した。

【0033】

【化9】

【0034】[実施例2-4] (R)-3-[ビス(メトキシカルボニル)メチル]シクロヘキサノン(14): IR(純品) ν 1732, 1259 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl₃) δ 1.46(dddd, J=2.6, 12.2, 12.2, 12.2 Hz, 1H)、1.62(ddddd, J=2.6, 4.2, 12.2, 12.2, 12.2 Hz, 1H)、1.86-1.97(m, 1H)、1.98-2.11(m, 1H)、2.15-2.31(m, 2H)、2.31-2.59(m, 3H)、3.32(d, J=7.9 Hz, 1H)、3.71(s, 3H)、3.72(s, 3H); ^{13}C NMR(CDCl₃) δ 24.4, 28.7, 37.9, 38.0, 40.9, 45.0, 52.5, 56.5, 168.1, 168.2, 209.4; MS m/z 228 [M⁺]; $[\alpha]_D^{24} +3.99$ (c 2.10 CHCl₃ (>99%ee)); HPLC (DAICEL CHIRALPAK AS、2-プロパノール/ヘキサン 10/90、流速1.0 mL/分、210 nmで検出) t_R 21分(主)及び47分(副); HRMS [M⁺-Bn] C₁₇H₁₉O₅の算出値: 303.1233; 実測値: 303.1232。

【実施例2-5】(R)-3-[ビス(ベンジルオキシカルボニル)エチル]シクロヘキサノン(15):無色の油; IR(純品) ν 1732, 1231 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl₃) δ 1.18-1.38(m, 1H)、1.44(s, 3H)、1.50-1.62(m, 1H)、1.74-1.84(m, 1H)、1.96-2.08(m, 1H)、2.08-2.25



(m, 2H)、2.30-2.43(m, 2H)、2.48-2.62(m, 1H)、5.08-5.13(m, 4H)、7.20-7.35(m, 10H); ^{13}C NMR(CDCl₃) δ 16.8, 24.6, 26.6, 41.0, 42.6, 43.2, 60.1, 67.1, 67.2, 128.1, 128.4, 128.5, 135.3, 170.5, 170.6, 210.0; MS m/z 303 [M⁺-Bn]; $[\alpha]_D^{24} +0.36$ (c 3.93 CHCl₃ (98%ee)); HPLC (DAICEL CHIRALPAK AS、2-プロパノール/ヘキサン 10/90、流速1.0 mL/分、210 nmで検出) t_R 21分(主)及び47分(副); HRMS [M⁺-Bn] C₁₇H₁₉O₅の算出値: 303.1233; 実測値: 303.1232。

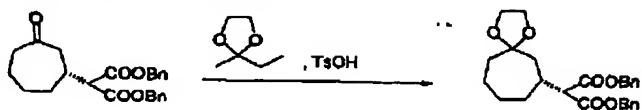
【実施例2-6】(R)-3-[ビス(ベンジルオキシカルボニル)メチル]シクロヘキサノン(16):無色の油; IR(純品) ν 3020, 2935, 1732, 1700, 1216, 1152 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl₃) δ 1.41-1.56(m, 3H)、1.81-1.91(m, 3H)、2.46-2.57(m, 5H)、3.42(d, J=6.9 Hz, 1H)、5.15(s, 4H)、7.26-7.36(m, 10H); ^{13}C NMR(CDCl₃) δ 24.3, 28.6, 34.0, 35.7, 43.5, 47.2, 57.4, 67.2, 128.3, 128.4, 128.5, 135.1, 167.8, 212.3; MS m/z 395 [M⁺]; $[\alpha]_D^{25} +27.4$ (c 0.70 CHCl₃ (>99%ee))。

e))。

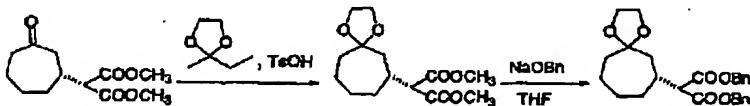
【0035】16の光学純度は、以下に示すようにエチレンケタール誘導体に変換した後、キラルHPLC分析(DAICEL CHIRALCEL OD、2-プロパノール/ヘキサン3/97、流速0.8mL/分、210nmで検出、 t_R 26分(主)及び28分(副))によって決定した。

【0036】

【化10】



【0037】[実施例2-7] (R)-3-[ビス(メトキシカルボニル)メチル]シクロヘアタノン(17)：無色の油；IR(純品) ν 2934, 1731, 1687 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl₃) δ 1.35-1.60 (m, 3H)、1.83-1.94 (m, 3H)、2.46-2.57 (m, 5H)、3.33 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.75 (s, 3H) ; ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 24.4, 28.7, 34.1, 35.7, 43.6, 47.2, 52.5, 57.1, 168.5, 168.6, 212.4 ; MS m/z 242 [M⁺] ; $[\alpha]_D^{21.2} +49.7$ (c 1.76 C)



【0040】[実施例2-8] (R)-3-[ビス(メトキシカルボニル)メチル]シクロオクタノン(18)：無色の油；IR(純品) ν 2952, 1733, 1696 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl₃) δ 1.29-1.51 (m, 4H)、1.58-1.73 (m, 2H)、1.80-1.91 (m, 2H)、2.32 (ddd, $J=3.5, 5.5, 13.4\text{Hz}$, 1H)、2.37 (ddd, $J=1.2, 3.5, 13.7\text{Hz}$, 1H)、2.49 (dd, $J=11.7, 1.3\text{Hz}$, 1H)、2.57 (ddd, $J=4.8, 11.0, 13.4\text{Hz}$, 1H)、2.79-2.87 (m, 1H)、3.36 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H)、3.736 (s, 3H)、3.740 (s, 3H) ; ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 23.6, 25.8, 26.9, 31.3, 36.3, 42.1, 45.0, 52.5, 56.9, 168.7, 168.8, 215.3 ; MS m/z 256 [M⁺] ; $[\alpha]_D^{24} -28.1$ (c 0.698 CHCl₃ (99%ee)) ; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AS、2-プロパノール/ヘキサン 10/90、流速1.0mL/分、210nmでの検出) t_R 29分(主)及び35分(副)。

【実施例2-9】(R)-3-[ビス(ベンジルオキシカルボニル)メチル]シクロノナン(19)：無色の油；IR(純品) ν 2927, 1732, 1700 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl₃) δ 1.05 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)、2.85 (dd, $J=8.6, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.10 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.20 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.30 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.40 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.50 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.60 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.70 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.80 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.90 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、4.00 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、4.10 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H) ; ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 23.6, 25.8, 26.9, 31.3, 36.3, 42.1, 45.0, 52.5, 56.9, 168.7, 168.8, 215.3 ; MS m/z 422 [M⁺] ; $[\alpha]_D^{23.9} -10.8$ (c 0.855 CHCl₃ (82%ee)) ; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AS、2-プロパノール/ヘキサン 10/90、流速0.6mL/分、210nmでの検出) t_R 32分(副)及び41分(主)。

【0038】17の光学純度は、以下に示すようにエチレンケタール誘導体に変換した後、キラルHPLC分析(DAICEL CHIRALCEL OD、2-プロパノール/ヘキサン3/97、流速0.8mL/分、210nmで検出、 t_R 26(主)及び28分(副))によって決定した。

【0039】

【化11】

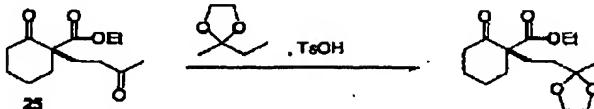
【0038】17の光学純度は、以下に示すようにエチレンケタール誘導体に変換した後、キラルHPLC分析(DAICEL CHIRALCEL OD、2-プロパノール/ヘキサン3/97、流速0.8mL/分、210nmで検出、 t_R 26(主)及び28分(副))によって決定した。

【0039】[実施例2-9] (R)-3-[ビス(ベンジルオキシカルボニル)メチル]シクロノナン(19)：無色の油；IR(純品) ν 2927, 1732, 1700 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl₃) δ 1.25-1.47 (m, 5H)、1.50-1.60 (m, 3H)、1.72-1.86 (m, 2H)、2.31-2.39 (m, 2H)、2.47-2.55 (m, 2H)、2.87-2.94 (m, 1H)、3.45 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H)、5.14 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H+1Hオーバーラップ)、5.16 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H)、5.17 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H)、7.28-7.35 (m, 1OH) ; ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 23.0, 24.5, 26.0, 21.6, 26.04, 31.2, 35.3, 43.1, 47.1, 57.7, 67.1, 67.2, 128.2, 9.128.33, 128.4, 128.6, 135.2, 168.0, 168.1, 215.6 ; MS m/z 422 [M⁺] ; $[\alpha]_D^{23.9} -10.8$ (c 0.855 CHCl₃ (82%ee)) ; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AS、2-プロパノール/ヘキサン 10/90、流速0.6mL/分、210nmでの検出) t_R 32分(副)及び41分(主)。

【実施例2-10】(R)-ベンジル-2-(ベンジルオキシカルボニル)-3-メチル-5-オキソ-5-フエニルペンタノエート(21)：IR(純品) ν 2964, 1731, 1682 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl₃) δ 1.05 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)、2.85 (dd, $J=8.6, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.10 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.20 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.30 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.40 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.50 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.60 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.70 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.80 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H)、3.90 (d, $J=1.4, 16.8\text{Hz}$, 1H) ; ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 23.6, 25.8, 26.9, 31.3, 36.3, 42.1, 45.0, 52.5, 56.9, 168.7, 168.8, 215.3 ; MS m/z 422 [M⁺] ; $[\alpha]_D^{23.9} -10.8$ (c 0.855 CHCl₃ (82%ee)) ; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AS、2-プロパノール/ヘキサン 10/90、流速0.6mL/分、210nmでの検出) t_R 32分(副)及び41分(主)。

H)、2. 95-3. 04 (m, 1H)、3. 17 (d d, J=4. 6, 16. 8 Hz, 1H)、3. 59 (d, J=6. 4 Hz, 1H)、5. 11 (d, J=1 2. 2 Hz, 1H)、5. 13 (d, J=10. 0 Hz, 1H)、5. 14 (d, J=10. 0 Hz, 1H)、5. 16 (d, J=12. 2 Hz, 1H)、7. 25-7. 32 (m, 10H)、7. 40 (dd, J=7. 3, 8. 5 Hz, 2H)、7. 53 (tt, J=1. 2, 7. 3 Hz, 1H)、7. 85 (dd, J=1. 2, 8. 5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 17. 8, 29. 5, 42. 5, 56. 4, 67. 0, 67. 1, 128. 1, 128. 27, 128. 34, 128. 5, 128. 6, 133. 0, 135. 3, 136. 8, 168. 3, 168. 4, 198. 5; MS m/z 430 [M⁺]; $[\alpha]_{D}^{23}$ -2. 12 (c 1. 04 CHCl₃ (78%ee)); HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD, 2-プロパノール/ヘキサン 4/96, 流速0. 5 mL/分, 240 nmでの検出) t_R 58分(主) 及び63分(副)。

【実施例2-11】(R)-メチル 2-(メトキシカルボニル)-3-メチル-5-オキソ-5-フェニルペンタノエート(22): ラセミ体22はすでに報告されている。Martens, J. J.; Hegedus, L. S.; Tamariz, J. J. Org. Chem. 1991, 56, 5666を参照のこと。全てのスペクトル及び解析データは既知の化合物と同一であった。 $[\alpha]_{D}^{22}$ -4. 90 (c 1. 47 CHCl₃ (74%ee)); HPLC (DAICEL CHIRALPAK A



【0043】【実施例3】触媒再利用を伴う触媒的不斉マイケル反応

(R, R)-La-連結BINOL錯体4 (225 mg, 0. 3ミリモル, 10モル%) に-78°CでDME (7. 5 mL) を添加し、次いでその混合物を錯体4が完全に溶解するまで穏やかに暖めた。この錯体4のDM E溶液に2-シクロヘキセン-1-オン(1) (0. 29 mL, 3. 0ミリモル) 及びマロン酸ジベンジル(2) (0. 75 mL, 3. 0ミリモル) を-78°Cで添加した。この反応混合物を4°Cに暖め、同じ温度で10時間攪拌した。反応が完了した後、0°Cでペンタン (30 mL) を反応混合物に添加し、それを同じ温度で1時間静置した。上清をカニューレで分離し、残留する沈殿をペンタン (10 mL × 2) で洗浄した。合わせた上清の反応を1N HCl水溶液を添加することによって停止させ、Et₂Oで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、沪過して濃縮した。生じた残滓をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中20%の

S、2-プロパノール/ヘキサン 4/96、流速0. 3 mL/分、240 nmでの検出) t_R 44分(副) 及び48分(主)。

【実施例2-12】(S)-エチル 2-オキソ-1-(3-オキソブチル)-シクロヘキサンカルボキシレート(25): 無色の油; IR(純品) ν 1718, 1244 cm⁻¹; ^{1}H NMR (CDCl₃) δ 1. 26 (t, J=7. 1 Hz, 3H)、1. 40-1. 51 (m, 1H)、1. 58-1. 89 (m, 4H)、1. 95-2. 14 (m, 2H)、2. 12 (s, 3H)、2. 28-2. 64 (m, 5H)、4. 16-4. 25 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 14. 1, 22. 5, 27. 5, 28. 4, 29. 9, 36. 6, 38. 8, 41. 0, 59. 9, 61. 3, 172. 0, 207. 7, 207. 9; MS m/z 240 [M⁺]; $[\alpha]_{D}^{25}$ -65. 2 (c 1. 31 CCl₄ (75%ee)); C₁₃H₂₀O₄の分析算出値: C, 64. 98; H, 8. 39 実測値: C, 64. 69; H, 8. 17。

【0041】25の光学純度は、以下に示すようにエチレンケタール誘導体に変換した後、キラルHPLC分析(DAICEL CHIRALCEL OJ, 2-プロパノール/ヘキサン 10/90、流速0. 4 mL/分、220 nmでの検出、 t_R 18分(副) 及び22分(主)) によって決定した。

【0042】

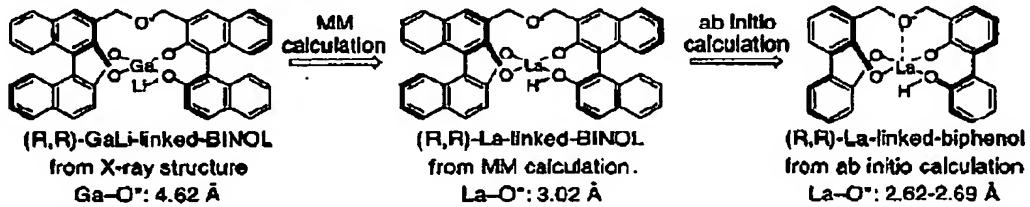
【化12】

アセトン)で精製し、3 (940. 3 mg, 82%) を無色の油として得た。沈殿を減圧下で30分間乾燥させて(R, R)-La-連結BINOL錯体4を淡黄色粉末として得、これを、再利用に先立って、0°Cで4時間THF (6. 0 mL) で処理した。減圧下で1時間THFを除去した後、回収した錯体4を再利用した。

【実施例4】計算による最適化

(R, R)-Ga-Li-連結BINOL⁶の構造に基づき、モデル化合物((R, R)-La-連結ビフェノール錯体)の計算による最適化を行った。まず、(R, R)-Ga-Li-連結BINOLにおける中心金属(GaからLa)及びフェノール性酸素の対カチオン(LiからH)を置換することにより(R, R)-La-連結BINOLの初期構造を得た。無作為立体配座検索(random conformational search)、いわゆるMonte Carlo法(10,000ステップ)、次いで分子力学最小化(Cerius² (Molecular Simulations Inc.))で行うUNIVERSAL力場¹⁷ (v. 1. 02)計算)を用い

て、(R, R)-La-連結BINOLの最低エネルギー一立体配座を得た。次に、(R, R)-GaLi-連結BINOLの最適化構造を単純化することにより(R, R)-La-連結ビフェノールの初期構造を得た。ab initio 計算(Gaussian 98¹⁹ (Gaussian Inc.)を用いるHF/LanL2DZ¹⁸レベル)を用いて(R, R)-La-連結ビフェノールを最小にする幾何最適化を行った。この



【0045】参考文献:

- (1) For a recent review, see: Comprehensive Asymmetric Catalysis; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: New York; 1999; Chapter 38.
- (2) For examples of recycling of the polymer-supported asymmetric catalysts itself, see: (a) Nozaki, K.; Ito, Y.; Shibahara, F.; Shirakawa, E.; Ohta, T.; Takaya, H.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 4051. (b) Annis, D. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 4147. (c) Sellner, H.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1999, 38, 1918. (d) Heckel, A.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2000, 39, 163. (e) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* 2000, 2, 867.
- (3) For a example of recycling of the polymer-supported metal and the chiral ligand independently, see: Kobayashi, S.; Endo, M.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 11229.
- (4) (a) Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 5897. (b) Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* 1997, 277, 936.
- (5) For a recent review, see: Lewis Acid Reagents. A Practical Approach; Yamamoto, H., Ed.; Oxford University Press: New York; 1999.
- (6) Matsunaga, S.; Das, J.; Roels, J.; Vogl, E. M.; Yamamoto, N.; Iida, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 2252.
- (7) The X-ray data of LiCl free Ga-Li-linked-BINOL complex showed that there was no coordination between oxygen in the linker and gallium. See Ref. (6).
- (8) (a) Magnus, P.; Sear, N. L.; Kim, C. S.; Vickery, N. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 70. (b) Shimizu, S.; Ohori, K.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 7547. (c) Ohori, K.; Shimizu, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Chirality*, 2000, 12, 401.
- (9) For a review, see: Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 1236.
- (10) For recent revies, see: (a) Comprehensive Asymmetric Catalysis; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: New York; 1999; Chapter 31. (b) Tye, H. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2000, 275.
- (11) For a representative example of the catalytic asymmetric Michael reactions of enones with malonates, see: Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; Hirama, M. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3520.
- (12) For representative examples of other catalytic asymmetric Michael reactions, see: (a) Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 2620. (b) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 5579. (c) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5347. (d) Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozlowski, M. C.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1994. (e) Ji, J.; Barnes, D. M.; Zhang, J.; King, S. A.; Wittenberger, S. J.; Morton, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 10215 and references cited therein.
- (13) La(O-i-Pr)₃ can be purchased from Kojundo Chemical Laboratory Co., Ltd., 5-1-28, Chiyoda, Sakado-shi, Saitama 350-0214, Japan (fax: +(81)-492-84-1351).
- (14) Computational optimization of a model compound (La-linked-biphenol complex) using molecular mechanics calculation followed by ab initio calculation indicated that the distance between lanthanum and oxygen in the linker should be 2.62-2.69 Å, which is nearly equal to that between lanthanum and p-

最適化は(R, R)-La-連結ビフェノールの大きな自由度のために静止点には到達していないが、リンカーにおけるランタンと酸素との距離は9ステップの計算の後に2.62ないし2.69 Åの範囲で変化している。

【0044】

【化13】

henolic oxygen (2.58-2.65 Å). It seems reasonable to consider that the oxygen atom in the linker would also function as coordinative moiety and so linked-BINOL would function as pentadentate ligand toward 1a, thus making the La-linked-BINOL complex 4 unusually stable. See Supporting Information for details and references to the calculation.

(15) The absolute configurations of 18, 19, 21 and 22 were tentatively determined on the basis of the previous results. See Ref. (9).

(16) The recovered powdered complex 4 contained c. 10-15% of 3.

(17) (a) Rappe, A.K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. A.; Goddard III, W.A.; Skiff, W.M.; J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 10024. (b) Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Rappe, A. K. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 10035. (c) Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Rappe, A. K. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 10046. (d) Rappe, A. K.; Colwell, K. S.; Casewit, C. J. Inorg. Chem., 1993, 32, 3438.

(18) Gaussian 98, Revision A.7, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montg

omery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kukdin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gombergs, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chem, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.

(19) (a) Dunning Jr., T. H., Hay, P. J. In Modern Theoretical Chemistry; Schaefer III, H. F., Ed.; Plenum: New York, 1976; vol. 3, 1. (b) Hay, P. J.; Wadt, W. R. J. Chem. Phys. 1985, 81, 170. (c) Wadt, W. R.; Hay, P. J. J. Chem. Phys. 1985, 82, 284. (d) Hay, P. J.; Wadt, W. R. J. Chem. Phys. 1985, 82, 299.

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	タ-クト' (参考)
C 0 7 C	69/716	C 0 7 C 69/716	A
	69/757		Z
C 0 7 D	317/60	69/757	Z
	317/72	C 0 7 D 317/60	
// C 0 7 B	61/00	317/72	
C 0 7 M	7:00	C 0 7 B 61/00	3 0 0
		C 0 7 M 7:00	

Fターム(参考) 4C022 DA06 FA03
 4G069 AA06 AA08 BA27A BA27B
 BC42A BC42B BE05A BE05B
 BE36A BE36B CB57 CB59
 DA02 FA01
 4H006 AA02 AC21 AC44 AC48 BA08
 BA45 BJ20 BJ50 BR70 FC54
 FE13 GP01 GP12 KA31 KF21
 4H039 CA62 CA66 CF10
 4H048 VA70 VB10